UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - TOULOUSE

Année 1972 **N° 35**

ENQUÊTE RÉALISÉE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE SUR 373 SUJETS SUSPECTS D'ASPERGILLOSE

THÈSE

Pour le doctorat en médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en mars 1972

par

André ALENGRIN

Membres du Jury

MM. A DELAUDE		*Président*
J. MIGUERES		
M.-J. BREUILLAUD		*Assesseurs*
G. LARROUY		
J.-P. SEGUELA		*Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0007

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - TOULOUSE

Année 1972 **N° 35**

ENQUÊTE RÉALISÉE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE SUR 373 SUJETS SUSPECTS D'ASPERGILLOSE

THÈSE

Pour le doctorat en médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en mars 1972

par

André ALENGRIN

Membres du Jury

MM. A DELAUDE	*Président*	
J. MIGUERES		
M.-J. BREUILLAUD	*Assesseurs*	
G. LARROUY		
J.-P. SEGUELA	*Suppléant*	

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université : M. LARENG
Ie Vice-Président : M. MATHIS
2e Vice-Président : M. MARTIN

—

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales
TOULOUSE-PURPAN — M. MONNIER

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales
TOULOUSE- RANGUEIL — M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire M. CALVET
Doyen honoraire M. BRUSTIER
Doyen honoraire : M. LAZORTHES

Professeur honoraire M. VALLOIS
Professeur honoraire M. TAPIE
Professeur honoraire M. DELAS
Professeur honoraire M. RISER
Professeur honoraire M. BUGNARD
Professeur honoraire M. VINCENT
Professeur honoraire M. MOREL
Professeur honoraire M. BOUISSET
Professeur honoraire M. CALMETTES
Professeur honoraire M. THOMAS
Professeur honoraire M. LAGROT
Professeur honoraire M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire M. FABRE P.
Professeur honoraire M. JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Rangueil
Clinique Chirurgicale et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan

Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M	
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance		
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	...	...
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE J.	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. LAPORTE Y.	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Médecine Générale	M. RASCOL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie	M. BONHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan

Immunologie, Hématologie, Maladies du sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Nephrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, CHirurgie plastique	M. UTHEZA G.	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE JL	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. GERAL JP.	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique	M. DENARD	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU J.P.

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du I2 Mai I89I).

Je dédie ce travail

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA GRAND-MERE

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon affection et de ma gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELAUDE

Professeur de Clinique de Pneumo - Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, et qui nous a toujours accueilli avec la plus grande gentillesse dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MIGUERES

Professeur de Pneumo-Phtisiologie

Médecin des hôpitaux.

Qu'il soit assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance pour son enseignement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M.J. BREUILLAUD

Professeur de Microbiologie.

Qui a bien voulu accepter d'être membre de notre jury.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. LARROUY

Maître de Conférences Agrégé de Parasitologie

Biologiste des hôpitaux

Qui a inspiré et guidé ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.P. SEGUELA

Chef de Travaux délégué

Chargé de cours à l' U. P. S.

Assistant des hôpitaux

Nous le remercions des conseils et des encouragements qu'il n'a cessé de nous prodiguer. Ce travail lui doit d'avoir été mené à bien. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

A TOUS LES MEMBRES DES SERVICES

DE MICROBIOLOGIE DE L'UER PHARMACIE DE TOULOUSE

DE MICROBIOLOGIE II A PURPAN

DE PARASITOLOGIE DES UER MEDICALES

TOULOUSE PURPAN ET TOULOUSE RANGUEIL

S O M M A I R E

HISTORIQUE..... p. 1

MYCOLOGIE..... p. 7

ETUDE CLINIQUE..... p. 13

1° - Aspergillose pulmonaire diffuse..... p. 17
2° - Aspergillose bronchique..... p. 18
3° - Aspergillome pulmonaire..... p. 21
4° - Aspergillose pleurale..... p. 23

TRAITEMENT..... p. 25

1° - Mesures préventives..... p. 27
2° - Traitement médical..... p. 27
3° - Traitement chirurgical..... p. 29

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE..... p. 31

A - Immunoélectrophorèse..... p. 33
B - Double diffusion en gélose..... p. 38
C - Immunofluorescence ..... p. 39
D - Réaction de fixation du complément.... p. 39
E - Conclusions ..... p. 41

RESULTATS DE L'ENQUETE REALISEE A TOULOUSE..... p. 43

CONCLUSION..... p. 65

HISTORIQUE

La première description chez l'homme a été faite en 1842, par BENNET qui découvrit le "champignon" dans l'expectoration d'un tuberculeux et vérifia à l'autopsie la présence de moisissure dans une caverne.

En 1890, DIEULAFOY, CHANTEMESSE et VIDAL individualisent l'Aspergillose Pulmonaire "Pseudotuberculose mycosique" chez les gaveurs de pigeons exposés à la contamination par leur profession (16).

En 1893, RENON distingua l'Aspergillose primitive de l'Aspergillose secondaire et d'autres maladies, en particulier la Tuberculose (61).

En 1927, MACAIGNE et NICAUD (41) confirment l'existence d'aspergilloses primitives et font une étude immunologique mettant en évidence une réaction allergique par intra-dermo-réaction chez les malades atteints d'aspergillose (42).

En 1938, DEVE (15) publie une description clinique, radiologique et anatomopathologique du "Megamycetome intra-bronchique" ; il individualise ainsi cette forme bien connue d'aspergillose avec la triade classique : hemoptisie à répétition
opacité pulmonaire pseudotumorale intracavitaire avec le signe de la "calotte aérienne"
présence d'Aspergillus dans l'expectoration.

En 1951, MONOD, PESLE et SEGRETAIN (48) confirment les travaux de DEVE et adoptent la dénomination "d'Aspergillome bronchectasiant". Selon eux l'aspergillome se développant dans une bronche saine provoquerait la dilatation progressive de celle-ci ; ils confirment leur théorie par des observations ultérieures en 1957 (47).

Par la suite de nombreuses observations vinrent s'ajouter et permirent une mise au point clinique, radiologique, et anatomopathologique complète. Seul persistait un problème important au sujet du pouvoir antigénique de l'Aspergillus.

En 1928, PASTEUR - VALERY - RADOT (52) et GIROUD avaient mis en évidence la présence de précipitines sériques et d'anticorps fixant le complément chez les malades porteurs d'aspergillose. Mais des problèmes techniques et le nombre limité de cas à étudier n'avaient pas permis d'aller plus avant. C'est avec PEPPYS et coll. (53)(55) qu'est franchi le pas décisif. Il met en évidence le pouvoir antigénique de l'Aspergillus et recherche la présence de précipitines antiaspergillaires dans le sérum des malades, par la méthode de double diffusion en gélose d'Ouchterlony.

Cette méthode est reprise en France, par DROUHET et coll. (18)(19).

BIGUET et coll. (6)(7)(27) ajoutent à la méthode de double diffusion, l'immunoélectrophorèse. Cette méthode permettant une grande finesse de séparation des facteurs antigéniques leur permet d'approfondir la structure antigénique de l'Aspergillus (69) et de mettre en évidence l'activité enzymatique supportée par les différents facteurs (9)(70).

WEILL, PESLE et MEHL (74)(75) appliquent la méthode de déviation du complément de KOLMER, permettant d'obtenir un dosage quantitatif des anticorps antiaspergillaires.

Depuis 1967, DROUHET, SEGRETAIN, CAMEY étudient une réaction d'immunofluorescence appliquée aux aspargilloses(17).

ASPERGILLUS
(Photographie originale)

MYCOLOGIE

Les agents de l'Aspergillose font partie de la classe des Ascomycètes, ordre des Plectacinées, famille des Aspergillacées, genre Aspergillus.

Ils se caractérisent du point de vue morphologique par :

- le mycélium végétatif ou thalle formé de filaments tubulaires septés et ramifiés.

- Les conidiophores ou organes de fructufication émanant verticalement de cellules mycéliennes spécialisées responsables de la formation des spores. Les conidiophores se terminent par une vésicule ou "tête" aspergillaire qui supporte un ou deux rangs de phialides à disposition généralement radiée ; ces phialides produisent les spores ou conidies par septation.

Il existe 14 groupes, nous allons voir leurs principales caractéristiques (THOM et RAPER) (67) :

I - GROUPE DE A. CLAVATUS : colonies poussant à 20° -24°C sur milieu de Czapec, planes légèrement ridées avec tendance à se mamelonner. Têtes conidiales longues en forme de bâton, bleu ou vert pâle, conidiophores incolores à paroi lisse. Une seule rangée de sterigmates. Conidies elliptiques à paroi lisse.

II - GROUPE DE A. GLAUCUS : colonies planes ou légèrement bombées formant un feutrage dense gris-vert (T° opt. 22-25°), périthèce jaune, globuleux, à fine membrane. Ascopore lenticulaire à membrane lisse ou rugueuse présentant une ligne équatoriale stricte. Têtes conidiales plus ou moins abondantes disposées en colonnes. Conidiophores à paroi lisse terminée par des vésicules en forme de dôme.

Sterigmates disposés en une seule rangée. Conidies elliptiques légèrement globuleuses et uniformément rugueuses.

III - GROUPE DE A. FUMIGATUS : colonies glauque franc devenant rapidement fuligineuses (T° opt. 37°). Tête conidiale vert foncé. Vésicules disposées sur la moitié supérieure du renflement. Sterigmates disposées sur une seule rangée. Conidiophores à paroi lisse et verte (6-14 µ). Conidies globuleuses vertes (2-5 µ de diamétre).

IV - GROUPE DE A. NIDULANS : colonies planes très foncées. Têtes conidiales en colonnes courtes, vert foncé avec deux rangées de sterigmates. Conidiophores lisses plus ou moins brun sinueux terminés par des vésicules hémisphériques. Conidies globuleuses. Ascopores rouge pourpre avec une bande équatoriale.

V - GROUPE DE A. USTUS : colonies plus ou moins floconneuses, blanches devenant vert olive à mesure qu'elles viellisent (développement des structures conidiales) conidiophores lisses, jaune brun. Têtes irrégulières rangées grossièrement. Vésicules hémisphériques. Sterigmates en deux rangées irrégulières. Conidies rugueuses de 3 à 5 µ rayées de couleur bleu-vert ou vert olive.

Présence de cellules de Hulle allongées, souvent incurvées.

VI - GROUPE DE A. FLAVIPES : colonies formées d'un mycelium jaunâtre chamois devenant brunâtre avec le temps, d'odeur putride, Conidiophores lisses légèrement jaunâtres. Têtes en forme de colonnes blanches devenant progressivement vineuses. Vésicules globuleuses ou elliptiques. Conidies incolores, lisses à membrane fine. Présence de cellules de Hulle héllicoïdales ou incurvées. Sterigmates incolores disposées en deux rangées.

VII - GROUPE DE A. VERSICOLOR : colonies plus ou moins floconeuses bleu-vert noircissant avec l'âge (T° ambiante). Conidies globuleuses vertes

ou bleu verdâtre. Conidiophores lisses, incolores (5 à 8 µ de diamètre). Vésicules globuleuses, ovalaires ou elliptiques avec sterigmates radiées sur la moitié supérieure ou les trois quarts de la surface, sur deux rangées. Spores globuleuses. Parfois présence de cellules de Hulle.

VIII - GROUPE DE A. TERRENS : colonies brunes planes, marquées de sillons radiés peu profonds avec présence de saillies, mamelonnées au centre. Têtes cylindriques couleur chamois. Conidiophores lisses et incolores. Vésicules hémisphériques avec deux rangées de sterigmates très fournis sur la moitié ou les deux tiers supérieurs. Conidies lisses globuleuses ou légèrement elliptiques.

IX - GROUPE DE A. CANDIDUS : colonies blanches, jaunissant légèrement avec l'âge. Têtes conidiales blanches ou devenant jaune crême de forme globuleuse. Sterigmates incolores, sur deux rangées. Conidies globuleuses et lisses. Sclerote parfois visible pourpre ou noire.

X - GROUPE DE A. NIGER : colonies poussant rapidement avec mycelium abondant incolore, les têtes conidiales noires, brun noir ou brun pourpre, donnant la coloration à la colonie. Têtes lisses et globuleuses. Conidiophores incolores ou teintés de jaune brun sur les tiers supérieurs. Vésicules globuleuses. Conidies rugueuses rayées de brun. Sclerote plus ou moins régulière, grise ou noire.

XI - GROUPE DE A. WENTII : colonies peu épaisses transparentes (T° opt. ambiante). Grandes têtes conidiales jaunâtres devenant vert olive puis brunes à la lumière. Conidiophores lisses ou finement rugueuses. Vésicules globuleuses incolores. Sur toute la surface, sterigmates disposées sur deux rangées, conidies elliptiques lisses ou rugueuses selon les espèces, de couleur brun jaunâtre. La sclerote n'est pas toujours présente.

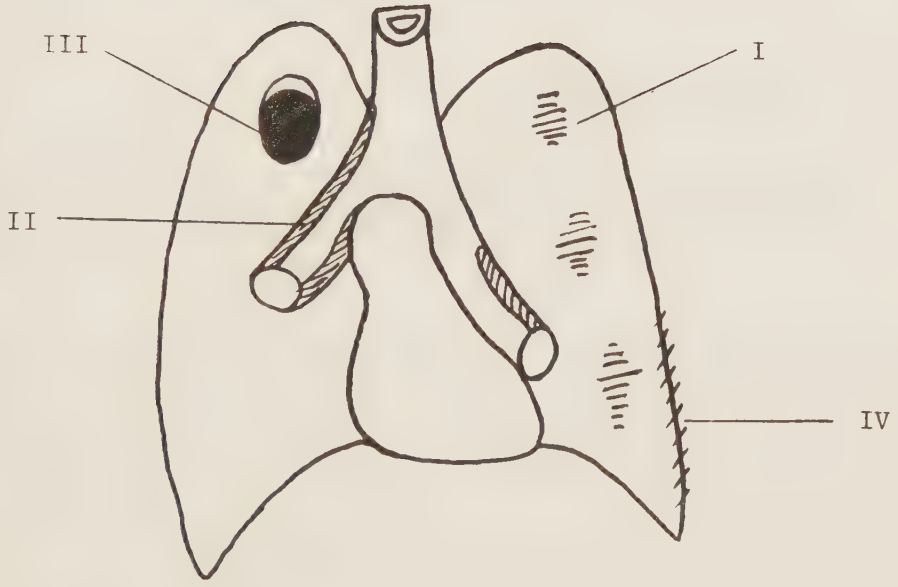
XII - GROUPE DE A. TAMAZU : colonies poussant à T° ambiante, jaune or, puis brun-oranger ou brun-olive. Conidiophores incolores rugueuses. Vésicules globuleuses occupant la moitié ou la totalité de la tête. Sterigmates disposés sur une ou deux rangées. Conidies rugueuses elliptiques ou piriformes. Sclerote pourpre ou noire.

XIII - GROUPE DE A. FLAVUS ORYSAE : colonies variant du jaune clair au vert foncé. Conidiophores rugueuses incolores. Têtes hémisphèriques ou globuleuses. Sterigmates disposées sur deux rangées. Vésicules hémisphériques de taille variable. Sclerote allant du gris brun au noir.

XIV - GROUPE DE A. OCHACEUS :colonies poussant rapidement de couleur jaune. Têtes conidiales jaune soufre ou ocre, globuleuses. Conidiophores jaunes, Sterigmates disposés en deux rangées. Conidies lisses ou avec membrane double plus ou moins rugueuse. Sclerote souvent présente.

ETUDE CLINIQUE

Nous allons étudier les différentes formes d'Aspergilloses schématisées ci-dessous.



I - Aspergillose pulmonaire diffuse.

II - Aspergillose bronchique :

- Asthme aspergillaire,
- Bronchite mucomembraneuse.

III - Aspergillose pulmonaire.

IV - Aspergillose pleurale.

I - ASPERGILLOSE PULMONAIRE DIFFUSE

Cette forme est très rare et les observations sur ce sujet sont en nombre restreint. La première observation a été publiée par KINDBERG et coll. en 1936 ; deux autres observations ont été publiées par BARIETY et coll. en 1957 et 1961 (1)(2). NEIMAN a fait une étude chez l'enfant et a colligé 21 cas de la littérature (49). D'après cette étude, les circonstances favorisantes seraient : la Coqueluche, les Staphylococcies pulmonaires, la Grippe, la Tuberculose, les Leucoses, l'utilisation des antibiotiques.

Si dans l'aspergillome l'épithélium bronchique est respecté et l'aspergillus est à l'état de souffrance et de résistance sans formes de fructification, ici au contraire il y a invasion du parenchyme et des alvéoles pulmonaires par une culture d'aspergillus qui prolifèrent comme sur un milieu de culture avec des têtes aspergillaires portant des spores.

Il est possible qu'il existe des formes intermédiaires entre l'aspergillome et les aspergilloses diffuses. ENJALBERT et coll. ont en effet publié deux observations d'aspergillomes dans lesquelles l'aspergillus présentait des fructifications et pénétrait la muqueuse bronchique.

Du point de vue clinique on peut distinguer deux formes évolutives :

1° La forme aigue septicémique :

Les lésions pulmonaires s'accompagnent de lésions viscérales dans le cadre d'une aspergillose diffuse.

Le début est brutal avec fièvre, altération de l'état général, toux, expectoration mucopurulente et dyspnée d'intensité croissante.

La radiographie montre des opacités diffuses à

type de bronchopneumonie. La mort survient rapidement par invasion des tissus nobles.

2° La forme pseudotumorale :

Le début est brusque à type pseudopneumonique avec fièvre : 39° - 40°, altération de l'état général point de côté, toux quinteuse, expectoration mucopurulente non hémoptoïque.

Du point de vue biologique, on met en évidence une polynucléose, une VS accélérée : 80 et plus à la première heure ; les bacilloscopies sont négatives.

L'évolution est subaigue et peut durer quelques semaines à quelques mois. Elle se fait soit vers la guérison avec fibrose pulmonaire soit vers la mort par asphyxie avec extension de l'aspergillose aux tissus voisins : paroi thoracique et médiastin (32). Le seul diagnostic logique est celui de cancer bronchique devant la persistance, malgré le traitement, des signes fonctionnels, d'un état subfébrile et d'une VS supérieure à 80.

Les images radiologiques au début peuvent évoquer une pneumonie ou un abcès ; il s'agit d'une opacité floue non homogène mal systématisée accompagnée d'adénopathies hilaires ; mais leur persistance et leur aggravation ne font que confirmer la possibilité d'un cancer bronchique.

Le diagnostic d'aspergillose pulmonaire est pratiquement impossible si ce n'est par la recherche des précipitines sériques et le plus souvent le diagnostic sera anatomopathologique.

II - LES ASPERGILLOSES BRONCHIQUES

A - L'asthme aspergillaire

Décrit par BLANCO en 1939 (10) puis par CASTEX en 1950 (12) par la suite l'asthme aspergillaire a permis de mettre en oeuvre de nombreux travaux qui ont été faits en particulier par les écoles de TURIAF et de PEPPYS.

Du point de vue clinique cet asthme n'a pas de caractéristiques particulières, il est dû à une sensibilisation aux Aspergillus et les crises sont provoquées par l'inhalation des germes.

L'examen radiologique est plus caractéristique ; il retrouve, d'une part, la présence d'infiltrats pulmonaires récidivants (TURIAF et coll. 68). Leur apparition s'accompagne d'une recrudescence des crises, parfois d'un état de mal ; il s'agit d'opacités de densité moyenne non systématisées, de siège variable aux contours flous et irréguliers. Ces infiltrats se constituent rapidement et évoluent en quelques semaines.

D'autre part, HENDERSON (29) sur une étude de 22 cas d'aspergillose allergique a signalé la fréquence d'opacités systématisées des lobes inférieurs, ces manifestations sont fugaces et récidivantes et sont dues à des obstructions bronchiques régressives par oedème et hypersecretion bronchique.

Ces manifestations radiologiques et les crises dyspnéïques sont rapidement résolutives sous corticothérapie.

La présence d'Aspergillus dans l'expectoration n'a que peu de signification, de même que l'intradermoréaction qui n'est pratiquement jamais réalisée.

Parmi les signes biologiques sont à retenir :

- sur le plan de la formule sanguine, l'augmentation de l'éosinophilie,
- sur le plan immunologique, la présence de précipitines sériques.

Le diagnostic se basera donc sur :

- les signes radiologiques : présence d'infiltrats et d'atélectasies fugaces ;
- les signes biologiques : recherche d'une éosinophilie et surtout de précipitines sériques spécifiques ;
- le test d'inhalation bronchique à l'extrait d'Aspergillus et les résultats d'une désensibilisation spécifique réalisée à partir des souches isolées du malade (1).

B - Bronchite mucomenbrameuse

Cette forme peu fréquente a été décrite par HINSON - MOON et PLUMMER (31) en 1952, puis par MEYER et RAPAUD (44) et par LAHOURCADE (35).

Il s'agit d'un développement en nappe au niveau des grosses bronches, de cultures pures d'Aspergillus qui provoquent une réaction inflammatoire allergique mais, comme dans l'aspergillome, il s'agit d'une atteinte superficielle avec respect de la muqueuse.

Les signes cliniques sont assez évocateurs : toux, expectoration muqueuse et mucopurulente parfois hémorragique (12) s'accompagnant de point de côté plus ou moins intense et d'une fièvre variable.

L'examen physique peut être négatif ou se résumer à un foyer de râles.

La disparition des signes est plus ou moins rapide et se fait avec l'émission de pseudomembranes brunâtres, cultures pures d'Aspergillus.

La radiographie montre des opacités segmentaires traduisant des obstructions bronchiques et disparaissant avec l'expulsion de bouchons muqueux et mycéliens.

La bronchoscopie montre un feutrage mycélien sur les bronches parfois pelotonné dans l'une d'elle et l'obstruant ; elle permet en outre l'aspiration de ces produits mycéliens, ce qui est un bon moyen thérapeutique.

Le diagnostic repose sur l'examen histologique et mycologique des crachats, sur l'examen mycologique du produit d'aspiration bronchique et surtout sur la recherche de précipitines spécifiques dans le sérum du malade.

L'évolution est chronique sans traitement Dans les complications évolutives de cette maladie, on trouve parfois l'aspergillome bronchectasiant (1).

III - L'ASPERGILLOME PULMONAIRE

Cette forme qui était considérée comme très rare en 1957 a vu sa fréquence augmenter très rapidement et en l'espace d'une dizaine d'années, plusieurs milliers de cas ont été observés. La première description complète avait été faite par DEVE en 1938 (15) qui l'avait dénommée "Mégamycétome intra-bronchique". Par la suite MONOD, PESLE et SEGRETAIN en 1951 avaient adopté la dénomination "d'aspergillome bronchectasiant" (48) ; selon eux la lésion aspergillaire était primitive et provoquait la bronchectasie. De nombreuses observations suivirent et montrèrent la prédominence des aspergillomes secondaires (45).

Du point de vue de la fréquence, on peut rappeler qu'au sanatorium d'Audeville n'avait été diagnostiqué qu'un cas avant 1936 et 27 cas ont été diagnostiqués entre 1963 et 1965.

Les statistiques de l'Institut Pasteur de Paris donnent :

60 - 63	43 cas
63 - 64	68 cas
en 65	113 cas

Cette augmentation de fréquence est due à un certain nombre de facteurs étiologiques au premier rang desquels se trouve l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques qui permettent la prolifération de nombreux agents mycosiques, aspergillaires en particulier ; en effet, l'Aspergillus se greffe le plus souvent sur une cavité séquellaire en communication avec l'arbre bronchique et il n'y a pas d'association au départ entre l'Aspergillus et le bacille de Koch , ni entre l'Aspergillus et les bacilles pyogènes. L'Aspergillome se trouve fréquement au niveau de lésions tuberculeuses, par exemple dans une caverne tuberculeuse parfaitement détergée par les antituberculeux.

Il peut aussi se trouver dans une cavité résiduelle d'abcès, de kyste hydatique, de nécrose asseptique d'une masse pneumoconiotique, de staphylococcie bulleuse, de cancer excavé ou dans une cavité postradiothérapique (39). On peut aussi l'observer dans une bulle d'emphysème, au niveau de dystrophies polykystiques ou de cavités et de moignons bronchiques chirurgicaux (46) ainsi que dans une dilatation bronchique.

Dans ce dernier cas, il est souvent difficile de déterminer si la bronchectasie est secondaire ou primitive, et en l'absence d'antécédents il peut s'agir "d'aspergillome bronchectasiant". Cliniquement, l'aspergillome peut rester muet plusieurs années le seul signe d'appel est une hémoptisie isolée et récidivante dans 76 % des cas (36) ; ces hémoptisies peuvent être sévères dans un quart des cas, selon HERTZOG et coll. (30) ; PESLE et TRIBOULET attribuent ces hémorragies à la sécrétion d'une kinase fibrinolytique par l'Aspergillus (59). Il n'y aurait pas de signes d'accompagnement ni d'altération de l'état général, ni toux, ni dyspnée.

La radiographie est plus caractéristique, il s'agit d'une opacité uniforme, arrondie, surmontée d'un croissant clair, décrite par DEVE ; le territoire environnant est habituellement sain, il n'y a pas d'atélectasie ; l'image est en général unique, elle est mobile dans sa cavité en position de Trendelenbourg.

La tomographie est toujours utile surtout dans les aspergillomes secondaires où il existe des images complexes, d'autre part elle permettra la recherche de petits foyers secondaires présents dans la moitié des cas selon HERTZOG (30).

Cette image typique n'est pas toujours retrouvée, on peut aussi trouver une opacité pleine, pseudotumorale ou bien un simple épaississement du bas-fond cavitaire ; dans ce cas le fait essentiel sera la modification d'une cavité préexistante.

Devant une hémoptisie et une image en grelot, le diagnostic sera confirmé par la recherche

de précipitines sériques.

L'évolution de l'aspergillome peut se faire vers la suppuration ; il semble que dans ce cas,le champignon soit tué par l'infection. La compétition étant absente, l'évolution se fait vers l'abcédation. Le tableau clinique est celui d'un abcès pulmonaire avec altération de l'état général, fièvre, expectoration purulente et vomique. Le traitement à ce stade n'est bien entendu qu'un traitement chirurgical.

IV - ASPERGILLOSE PLEURALE

Ces lésions sont peu fréquentes. Elles se greffent toujours sur une plèvre antérieurement lésée ; une condition nécessaire à leur apparition est la communication directe de la poche pleurale avec l'arbre bronchique.

Les circonstances étiologiques sont variables, VOISIN et coll. (72) ont fait une étude sur 19 cas :

- 9 cas étaient des tuberculeux anciens traités par pneumothorax : un épanchement de substitution s'étant constitué après abandon du pneumothorax et s'étant fistulisé à l'arbre bronchique. La surinfection aspergillaire a toujours été postérieure à la fistulisation.
- 10 cas étaient chirurgicaux :
  - 6 cas d'éxérèse pour tuberculose
  - 3 cas d'éxérèse pour aspergillose intracavitaire
  - 1 cas de plaie pleuropulmonaire.

Dans 80 % des cas, il y a eu continuité entre les difficultés de réhabitation pleurale et l'apparition de l'aspergillose. D'autre part, TARDIEU et coll. (65) sur trois observations, fait remarquer deux cas consécutifs à des empyèmes non tuberculeux. Il faut aussi noter le rôle prépondérant des antibiotiques chez ces malades qui ont presque toujours reçu un traitement de longue durée.

Deux formes cliniques peuvent être distinguées :

- Les aspergillomes pleuraux dont la symptomatologie

est voisine de celle des aspergillomes pulmonaires avec hémoptisies, images radiologiques en grelots surmontées d'un croissant clair ; cette forme semble moins fréquente que la seconde.

- La pleurésie aspergillaire : dans ce cas, il y a prolifération d'un feutrage aspergillaire sur les parois de la cavité avec forme de fructification ; ce feutrage peut atteindre une épaisseur de quelques millimètres, certains placards peuvent se détâcher de la paroi et tomber au fond de la cavité.

Ceci s'accompagne d'un petit épanchement plus ou moins hémorragique, mais il n'y a jamais de pus.

La prédominence de cette forme peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit le plus souvent de grandes cavités bien aérées (46), ceci étant très favorable à la prolifération de l'Aspergillus. Le diagnostic peut être réalisé par la mise en culture du produit de ponction, mais le moyen de plus sûr est la recherche de précipitines sériques.

Le traitement est surtout chirurgical ; l'instillation locale d'Amphotéricine B (FUNGIZONE) peut être intéressante dans le cas où la chirurgie n'est pas réalisable.

TRAITEMENT

Bien que l'aspergillome soit le plus souvent muet sur le plan clinique, durant de nombreuses années, et qu'il ne modifie en rien le tableau clinique des maladies qu'il vient compliquer du moins au début, tous les auteurs affirment à l'unanimité que le traitement doit être entrepris sans attendre l'apparition des premières complications.

Si l'évolution est souvent très longue, elle se fait toujours vers l'aggravation et les risques de formation de foyers secondaires, de surinfection et d'hémorragie ne sont pas sans danger pour la vie du malade.

I - MESURES PREVENTIVES

Une des mesures à prendre serait la limitation de l'antibiothérapie, mais bien que la fréquence des aspergilloses soit en nette augmentation, il n'est pour le moment pas question de mettre ce risque en balance avec les énormes services rendus par l'antibiothérapie en pneumologie.

La seule mesure préventive réalisable est l'éxérèse des cavités résiduelles.

II - TRAITEMENT MEDICAL

A - Traitement symptômatique

Il s'agit du traitement des hémoptisies qui sont le seul symptôme des aspergilloses.

PESLE et TRIBOULET (59) attribuent les hémorragies à la sécrétion par l'Aspergillus d'une kinase activatrice du plasminogène, qui déclencherait la fibrinolyse. L'acide epsilon-aminocaproïque est un inhibiteur de cette kinase.

Il ne s'agit bien sûr que d'un traitement symptômatique mais très intéressant devant les graves problèmes que peut poser une hémorragie, et à titre préventif les auteurs conseillent l'administration d'Hémocaprol en pré et post - opératoire pour éviter les accidents provoqués par la libération d'activateur.

B - Traitement curatif

Les antibiotiques antifongiques ont fait naître quelques espoirs ces dernières années, mais les résultats ne semblent pas toujours très probants.

La Nystatine : est très peu absorbée par voie digestive et diffuse très peu. C'est un antifongique de contact sans intérêt pour les mycoses profondes.

L'Amphotéricine B : c'est l'antifongique le plus intéressant car il peut s'administrer soit par voie parentérale soit par voie locale.

a) La voie parentérale : seule la voie intraveineuse est permise. Ce traitement présente certains dangers et nécessite une surveillance sévère ; d'une part la perfusion peut s'accompagner de choc thermique suivi de céphalées et de troubles digestifs ; ces réactions d'intolérance auraient lieu dans 96 % des cas. Pour éviter ces manisfestations d'intolérance, la perfusion doit être lente (10 heures) et accompagnée de corticoïdes et d'antihistaminiques. D'autre part, l'amphotéricine B a une toxicité rénale et peut provoquer une albuminurie avec cylindrurie et augmentation passagère de l'urée sanguine ; exceptionellement elle a pu provoquer une néphropathie irréversible.

Il est donc nécessaire, avant d'entreprendre tout traitement, de s'assurer des bonnes fonctions rénales et hépatiques et de les sur-

veiller durant le traitement.

Ce mode d'utilisation ne semble indiqué que dans la forme diffuse où le champignon envahit les tissus, par contre dans l'aspergillome, son efficacité est discutable étant donné que la truffe aspergillaire n'a que peu de contacts avec les tissus avoisinants.

b) La voie locale : soit par ponction transpariètale, soit par instillation endobronchique ou par mise en place d'un drain (11)(62) est mieux tolérée ; quelques manifestations peuvent s'observer : petit mouvement fébrile, légère dyspnée.

Les résultats sont assez satisfaisants. On peut obtenir l'élimination de la truffe, en particulier lorsqu'il s'agit d'aspergillomes jeunes non encore organisés.

Cette méthode est intéressante dans les nombreux cas où la chirurgie est irréalisable.

III - TRAITEMENT CHIRURGICAL

La chirurgie garde toujours sa primauté dans le traitement de l'aspergillose pulmonaire. C'est pour le moment le seul traitement radical. Une étude des problèmes techniques et des indications a été faite par LE BRIGAND, PESLE et SAADE (36). Ces auteurs ont colligé 97 cas et ont tiré les conclusions suivantes : Les problèmes chirurgicaux sont ceux de toute exérèse d'infection chronique ayant entrainé des remaniements tissulaires ; il y a des difficultés de décollement pariétal ainsi qu'à l'ouverture des plans de clivage et à la dissection des pédicules qui sont enrobés dans la sclérose.

Il y a aussi les difficultés classiques de la chirurgie respiratoire : les hémorragies et l'insuffisance respiratoire.

Les indications dépendent évidement de la fonction respiratoire et de l'importance des lésions.

Il faut opérer avant la période de surinfection et d'hémorragies répétées.

En cas d'hémorragie, il s'agit d'une urgence et il faut opérer sans attendre.

La pneumotomie semble la solution la plus sage s'il n'est pas possible de libérer le poumon, l'éxérèse étant toujours possible ultérieurement.

La pneumotomie est aussi la meilleure solution en cas de foyers multiples nécessitant une éxérèse trop étendue.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Actuellement, quatre méthodes sérologiques sont utilisées pour réaliser le diagnostic de l'Aspergillose :

- Immunoélectrophorèse : c'est la méthode que nous avons choisie et qui est réalisée de façon courante au laboratoire de Parasitologie de TOULOUSE.
- Double diffusion en gélose.
- Immunofluorescence.
- Réaction de fixation du complément.

Nous allons envisager successivement l'étude de ces quatre méthodes en développant, de façon particulière, la première puisque c'est elle qui a servi à la réalisation de ce travail.

A - L'IMMUNOELECTROPHORESE

Elle a été mise au point par GRABAR et WILLIAMS en 1953 (28). Cette méthode utilise la séparation électrophorétique des protéines et la diffusion en gélose d' OUCHTERLONY.

Dans un premier temps, on fait migrer les antigènes par électrophorèse, et dans un deuxième temps, on met en présence l'anticorps de ces antigènes. On obtient ainsi des précipitines en arcs de cercle bien individualisés ; leur position constante permettra de les identifier. Cette méthode a été appliquée aux champignons pathogènes par l'Ecole Lilloise qui l'a perfectionnée et a particulièrement analysé la structure antigénique de l'Aspergillus ; c'est la technique de l'Ecole Lilloise que nous allons exposer.

1° - Le matériel antigénique

Les antigènes sont obtenus par mise en culture des diverses souches d'Aspergillus ; il est préférable d'avoir plusieurs souches afin d'obtenir le maximum de fractions antigéniques.

On distingue deux sortes d'antigènes : les antigènes somatiques ou cellulaires, obtenus à partir du mycélimum et les antigènes métaboliques, obtenus à partir du milieu de culture.

- *La culture*

Le milieu le plus couramment utilisé est le milieu de SABOURAUD. L'extrait antigénique est obtenu par les Lillois après trois semaines à 25°. Ce temps est variable selon les écoles.

Au centre chirurgical MARIE - LANNELONGUE, à Paris, l'antigène est obtenu après une culture de six jours sur milieu de RAULIN. Pour LONGBOTTOM et PEPPYS (40), le maximum d'antigènes est obtenu en trois à cinq semaines. Au delà de la sixième semaine apparaît un polysaccharide somatique qui réagit comme la substance C du Pneumoccoque et entraîne de fausses réactions positives.

BIGUET et coll. ont d'ailleurs étudié l'influence des conditions de culture sur la production antigénique (7).

L'origine différente des souches et la t° n'ont que peu d'influence, par contre, l'âge est très important comme le montre le tableau ci-après :

Milieu de culture	ANTIGENE	Nb.de fractions antigéniques		
		15jours	30jours	40jours
SABOURAUD 37°C	Cellulaire	13	16	16
	Métabolique	12	13	15
CZAPEK 37°C	Cellulaire	8	16	16
	Métabolique	6	13	15

- *Préparation de l'antigène cellulaire*

Le mycélium séparé du milieu de culture par filtration sur Buchner est lavé plusieurs fois à l'eau distillée. Il subit un premier broyage dans un broyeur à couteau ; le produit obtenu est lyophilisé puis broyé dans un mortier en présence de poudre de verre.Le produit de ce broyage est mis en suspension dans une solution de chlorure de Na à 1 ‰, puis centrifugé à 10.000 tours/minute. Le surnageant est dialysé contre de l'eau distillée, puis lyophilisé ; on obtient ainsi l'antigène cellulaire.

- *Préparation de l'antigène métabolique*

Les milieux de culture recueillis, après passage sur Buchner, sont additionnés de deux gouttes de Toluène pour 1000 ml, dialysés contre de l'eau courante un jour, puis quatre jours contre de l'eau distillée à 4°C.

Le dialysat est lyophilisé ; le produit ainsi obtenu constitue l'Antigène métabolique.

L'Antigène standard est le mélange des deux à parties égales.

- *L'Immunoélectrophorèse*

Elle est réalisée sur une lame de verre de 11 cm x 5 cm. Le support est un gel d'Agarose (Tampon veronal sodique Hcl, ph 8,2, force ionique 0,1 Amp.).

On dispose environ 10 ml de gel par lame après solidification. On creuse trois godets et on trace deux fentes.

On dépose l'antigène dans les godets ; on le fait migrer pendant six heures sous une tension de 20 volts. Les fentes sont ensuite évidées et remplies avec le sérum concentré des malades.

On laisse diffuser durant vingt quatre heures en chambre humide à la T° du laboratoire, puis vingt quatre heures à 4°C.

Après un premier lavage de la lame dans une solution de citrate trisodique qui élimine les fausses réactions positives dues à la substance C, on pratique un lavage au sérum physiologique, puis une déminéralisation et une coloration à l'amidoschwarz ; enfin, la lame est lavée à l'eau distileé et séchée. Il est alors possible de lire le nombre d'arcs de précipitation dus à la rencontre des anticorps avec les fractions antigéniques correspondantes.

- *Résultats*

Les auteurs Lillois (69) ont fait une étude sur 100 sérums de malades atteints d'Aspergillose. Ils ont mis en évidence la fréquence d'apparition de certains arcs :

- arc C 100 fois
- arc J 96 fois
- arc M 74 fois
- arc F 65 fois.

Ils ont en outre démontré la spécificité de ces fractions (27). En effet, les sérums des malades contenant ces quatres précipitines, mis en présence d'extraits fongiques et aspergillaires autres que ceux d'Aspergillus Fumigatus, n'ont révélé aucun arc de précipitation.

Ces mêmes auteurs (70)(9) ont aussi étudié l'activité enzymatique supportée par les arcs de précipitation. Ils ont mis en évidence dix-huit types d'activité enzymatique et particulièrement une activité chymotrypsique au niveau de l'arc C et une activité catalasique au niveau de l'arc J.

La recherche de ces deux activités, au niveau de ces deux arcs spécifiques les plus constants, est particulièrement intéressante surtout lorsque le nombre des arcs est inférieur à quatre.

- *Conclusion*

L'Immunoélectrophorèse a l'avantage de permettre l'analyse et la localisation des différentes fractions antigéniques. Les fractions C,J,M,F étant pratiquement toujours révélées dans les sérums des malades. La présence de ces arcs spécifiques, même dans les sérums les moins titrés permet d'affirmer que le malade a été ou est en contact avec l'Aspergillus fumigatus. Il est toutefois prudent, avant d'affirmer le diagnostic, de confronter les résultats biologiques avec la radiologie et la clinique.

Bien que non quantitative, cette méthode permet un diagnostic sûr et la surveillance de l'efficacité d'un trai-

tement médical ou chirurgical.

L'Immunoélectrophorèse a l'inconvénient de ne pas permettre le dosage quantitatif des précipitines et elle est assez difficile à réaliser du point de vue technique.

B - DOUBLE DIFFUSION EN GELOSE

La technique d'OUCHTERLONY (51) a été appliquée pour la première fois à l'étude antigénique des champignons en 1955 par SEELIGER (63), puis par PEPPYS et coll. (55). Elle a été utilisée en France par BIGUET et coll. et par DROUHET et coll. (19). Cette technique est simple. On met face à face dans des godets creusés dans la gélose d'une boîte de Pétri, l'antigène et le sérum du malade et on laisse diffuser ; apparaissent alors une ou plusieurs lignes opaques au point de rencontre de l'antigène et de l'anticorps.

Les résultats obtenus ne permettent d'apprécier l'intensité de la réaction que de façon assez vague, en se basant sur l'épaisseur et le nombre des traits de précipitation souvent superposés. Ceci est insuffisant pour donner un résultat quantitatif. De plus, sa sensibilité est mise en doute par de nombreux auteurs.

Selon BIGUET et coll. (8), cette technique est trop sensible et a donné chez 179 malades pulmonaires, indemmes d'aspergillose, 55 réactions positives, alors que l'immunoélectrophorèse a toujours été négative.

Selon une étude réalisée au centre chirurgical MARIE - LANNELONGUE (3), sur 94 malades porteurs d'Aspergillomes confirmés, 11 fois la double diffusion en gélose a été négative.

Malgré sa simplicité d'exécution, cette méthode ne peut être considérée comme très sure.

C - IMMUNOFLUORESCENCE

L'Immunofluorescence est utilisée pour le diagnostic d'un certain nombre de parasitoses où elle a fait ses preuves.

Depuis peu, elle a été appliquée à la recherche des anticorps aspergillaires par DROUHET, CAMEY, SEGRETAIN de l'Institut PASTEUR de Paris (17). Les auteurs ont étudié 3 sérums de malades porteurs d'aspergillose par l'Immunofluorescence et l'Immunoélectrophorèse. Les résultats montrent que l'Immunofluorescence est plus sensible que l'Immunoélectrophorèse. Elle permet en outre de donner un résultat quantitatif. Cette technique a les mêmes avantages que la fixation du complément, elle est toutefois plus difficile à réaliser.

D - REACTION DE FIXATION DU COMPLEMENT

Il s'agit d'une adaptation de la méthode de KOLMER utilisée dans le diagnostic de la Syphilis.

Cette technique permet d'obtenir des résultats quantitatifs en réalisant la réaction avec des dilutions croissantes de sérum et un antigène titré. Le résultat est donné par l'inverse de la fraction, les dilutions de sérum étant : pur 1/2 1/4 1/8 1/16 1/32. Nous allons étudier rapidement les résultats obtenus par les travaux effectués à ce sujet.

Depuis 1964, cette technique est utilisée au centre chirurgical MARIE - LANNELONGUE à Paris (74)(75)(3). Une étude comparative a été réalisée avec l'Immunoélectrophorèse.

Sur 54 Aspergilloses confirmées, 5 sérums ont été négatifs par les deux techniques. Par contre, 9 autres cas qui ne présentaient pas d'arc à l'Immu-

noélectrophorèse ont été positifs en réaction de fixation du complément.

Les auteurs n'ont noté aucune fausse réaction positive sur 108 sujets indemmes d'aspergillose. Ils n'ont pas trouvé de corrélation très étroite entre le nombre d'arcs et les titres donnés par la fixation du complément.

L'étude de la variation du taux d'anticorps en fonction de l'évolution, a montré une augmentation dans le mois qui suit l'intervention chirurgicale, puis s'il y a guérison, une décroissance très lente jusqu'à la négativité en 18 mois ; en cas de rechûte, il y a augmentation du taux des anticorps.

BIGUET et coll. (5) ont aussi réalisé une étude comparative ; ils concluent à une moins grande sensibilité de la fixation du complément. En effet, sur 118 malades étudiés, le taux de mise en évidence de l'aspergillose est de 38 % pour l'immunoélectrophorèse et de 24,6 % pour la fixation du complément mais ils considèrent comme négative toute réaction inférieure à la dilution 1/4. Ceci ne semble pas justifié puisqu'il n'a pas été trouvé de fausses réactions positives.

Les auteurs insistent sur la qualité de l'antigène qui est un antigène mixte (somatique + métabolique) obtenu sur milieu de Czapeck, cet antigène leur permettant d'obtenir des taux allant jusqu'à 512 alors que l'antigène employé par WEILL, qui est uniquement métabolique, obtenu sur milieu de Raulin, ne permet pas des taux aussi élevés.

WALTER et JONES (73) dans une étude analogue, ont obtenu les résultats suivants :

- par les deux méthodes absence de réaction positive chez les malades non aspergillaires.

- sur 84 sérums provenant de 14 malades porteurs d'aspergillose confirmée, les anticorps fixant le complément sont présents 74 fois et les précipitines en immunoélectrophorèse 67 fois.

De ces divers travaux, nous pouvons conclure que la fixation du complément dont la réalisation est beaucoup plus simple que l'immunoélectrophorèse a en outre l'avantage de donner des résultats quantitatifs qui permettent de suivre l'évolution de la maladie.

Il faut aussi retenir que certaines préparations antigéniques sont plus intéressantes que d'autres.

Quant au problème de la sensibilité, la fixation du complément est certainement aussi sensible que l'immunoélectrophorèse, si ce n'est plus, à condition de tenir compte de toutes les réactions positives quelque soit la dilution.

E - CONCLUSIONS

Il semble qu'il serait utile d'ajouter à la méthode utilisée à TOULOUSE, au moins l'une de ces deux méthodes suivantes :

l'Immunofluorescence ou la fixation du complément.

En outre, il faut ajouter que si les méthodes sérologiques sont utilisées pour le diagnostic de l'affection et pour suivre son évolution au décours du traitement, il est nécessaire de réaliser, au moment de l'intervention chirurgicale, un contrôle biologique systématique des pièces opératoires de façon à noter l'extension de la mycose à l'intérieur des tissus.

Cet acte est la conclusion logique des différentes recherches biologiques et paracliniques réalisées lors du diagnostic de cette maladie.

RESULTATS DE L'ENQUETTE

REALISEE A TOULOUSE

En l'espace de trois ans, nous avons été amenés à suivre 373 malades suspectés d'Aspergillose. Sur ces 373 malades, la recherche des précipitines sériques a été positive dans 41 cas, ce qui représente 62 sérums positifs, certains malades ayant eu plusieurs recherches de précipitines.

Nous allons présenter quelques observations qui nous ont paru particulièrement intéressantes.

OBSERVATION N° 1

AL... Bernard
Né en 1905, Agriculteur.

En 1948, découverte, à l'occasion d'une hémoptysie, d'une tuberculose pulmonaire qui est traitée par le P.A.S. et la Streptomycine.

En 1956, rechûte, reprise du traitement durant 7 mois.

En décembre 1961, hospitalisation pour hémoptysie. La recherche des BK est positive.

La radiographie pulmonaire montre : au niveau du poumon gauche des infiltrats excavés du tiers supérieur.

Un traitement est entrepris pendant trois mois, mais le malade refuse de continuer et rèntre chez lui où il se soigne de façon très irrégulière.

En 1966, nouvelle hospitalisation à la suite d'une hémoptysie. Les BK sont toujours positifs. Le malade accepte de se soigner régulièrement et les lésions se stabilisent.

En 1968, hospitalisation pour toux et expectoration purulente et sanglante. Les lésions tuberculeuses

sont considérées comme stabilisées, la recherche de BK est négative.

La radiographie montre un poumon détruit à gauche, avec de multiples cavités dont une présente une image en grelot évoquant un aspergillome.

Le recherche des précipitines pratiquée à Lille en mars 68 montre 13 arcs de précipitation.

Le parenchyme droit, malgré quelques sequelles calcifiées, est sain et l'opération est décidée ; elle est retardée par une très grave hémoptysie et une infection à Pyocyanique.

Les recherches de précipitines pratiquées à Toulouse durant cet épisode infectieux qui a duré trois mois, révèlent :

en mai 68 : 10 arcs

en juin : 10 arcs

en juillet : 8 arcs

La pneumonectomie est pratiquée au mois d'août. Les suites sont difficiles car il y a surinfection de la poche résiduelle par le Pyocyanique.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire met en évidence un aspergillome secondaire sur cavité tuberculeuse détergée coéxistant avec des foyers de tuberculose évolutive.

La recherche des précipitines pratiquée en post-opératoire montre :

en septembre 68 : 3 arcs
en janvier 69 : 3 arcs
en fevrier 69 : 3 arcs
en avril 69 : 2 arcs
en mai 71 : 2 arcs.

Conclusion :

Chez un ancien tuberculeux apparemment stabilisé, coéxistance d'un aspergillome sur poumon détruit et de foyers tuberculeux évolutifs. A noter la présence de crachats hémoptoïques et d'une hémoptysie gravissime ayant mis en danger la vie du malade.

Le nombre d'arcs de précipitation avait commencé à diminuer avant l'intervention ; ceci était peut être dû à la surinfection à Pyocyanique ou à la reprise évolutive de la tuberculose.

L'intervention a entrainé la guérison, les précépitines étant stabilisées à 2 arcs depuis un an.

OBSERVATION N° 2

AN... *Isidore*
Né en 1935, Agriculteur.

En 1960, le malade fait une bronchopneumonie, depuis il présente des épisodes de suppuration bronchique tous les hivers.

En 1963, le malade rentre en clinique pour hémoptysie que l'on attribue à des bronchéctasies. Une antibiothérapie banale amène la regression.

La même année, découverte d'infiltrats suspects des sommets. Le malade reçoit un traitement antituberculeux pendant un an.

En 1965, traitement antituberculeux de consolidation pendant quelques mois, car il y a de légères modifications des images des sommets.

En 1966, stabilisation clinique et radiologique. Le malade n'est revu qu'en 1970. Entre temps, il reçoit

une antibiothérapie à large spectre de façon discontinue tous les hivers.

Il vient consulter en juillet 70 pour amaigrissement et persistance d'un syndrome bronchique à la suite d'une grippe.

La radiographie montre une opacité ronde du sommet droit surmontée d'un croissant clair qui fait suspecter un aspergillome.

Monsieur AN... est alors hospitalisé ; la recherche des précipitines aspergillaires révèle 10 arcs de précipitation.

Le lipiodol montre des bronchectasies en doigt de gant des lobes inférieur et supérieur et des dilatations ampulaires du lobe moyen à droite on trouve des lésions analogues à gauche.

Devant l'étendue des lésions bronchiques et leur retentissement fonctionnel, l'intervention chirurgicale n'est pas envisagée.

Un traitement est entrepris par l'Amphotéricine B en injections locales, 15 injections sont pratiquées.

Le malade est revu début 71.

Le traitement ne semble pas avoir été d'une grande efficacité. L'aspect radiologique n'a pas varié : l'image en grelot persiste. Toutefois, il y a une amélioration sérologique, l'immunoélectrophorèse ne donne plus que 5 arcs de précipitation.

Le malade n'est certes pas guéri mais son aspergillome semble être bien toléré.

Conclusion :

Aspergillome secondaire greffé sur une cavité tuberculeuse ou bronchectasique, chez un malade ayant reçu de fréquents traitements antibiotiques.

L'aspect radiologique est typique, mais il n'y a jamais eu d'hémoptysie.

Le traitement par injections locales d'Amphotéricine B n'a entrainé qu'une amélioration sérologique.

OBSERVATION N° 5

BER... Louis
Né en 1903, Marchand de journaux.

En février 1965, première hospitalisation pour tuberculose pulmonaire à forme ulcéro-infiltrante d'évolution subaigue prédominant à gauche, accompagnée d'hémoptysies. La recherche des BK est positive.

La radiographie montre : à gauche une cavité occupant en hauteur la moitié supérieure du champ et un infiltrat dense de la moitié inférieure. A droite, un petit infiltrat excavé rétro et sousclaviculaire.

Le malade reçoit un traitement par le P.A.S. la streptomycine et l'I.N.H. La persistance des BK dans l'expectoration nécessite l'adjonction de Trécator puis de Cyclocérine et la négativation des BK est obtenue le septième mois.

Ce traitement est poursuivi 20 mois, jusqu'à fin 66 puis le malade reçoit un traitement d'entretient un an de plus. Fin 68 les images radiologiques sont stables, les infiltrats ont disparu, seule persiste la cavité détergée du poumon gauche.

En novembre 68, le malade est à nouveau hospitalisé pour hémoptysie.

Les radiotomographies montrent au niveau de la cavité pulmonaire gauche l'apparition d'une opacité surmontée d'un croissant clair, cette image évoquant un aspergillome.

La recherche de précipitines sériques pratiquées à Lille en nov. 68 montre 12 arcs de précipitation.

Le malade reçoit alors un traitement de 11 injections locales d'Amphotéricine B. Après ce traitement, fin décembre, les radiotomographies montrent la disparition presque complète de l'aspergillome. En effet, seul persiste un épaississement irrégulier de la partie inférieure de la cavité du à quelques éléments mycéliens encore présents. L'immunoélectrophorèse pratiquée à Lille, fin décembre 68, ne montre plus que 5 arcs de précipitation.

Au mois de janvier 69, le malade reçoit encore 5 injections locales d'Amphotéricine B.

Les radiotomographies pratiquées, fin janvier, montrent une disparition totale de la truffe, les parois de la cavité étant absolument nettes.

Une recherche de précipitines pratiquées à Toulouse, en février 69 ne montre plus que quatre arcs de précipitation.

Le malade a pu être suivi quelques temps il n'a jamais été noté de récidive radiologique, il est décédé début 70, d'une cause tout à fait étrangère à ses lésions pulmonaires.

Conclusion :

Aspergillome secondaire greffé sur une cavité tuberculeuse détergée à la suite d'un long traitement antibiotique.

Le première manifestation clinique de l'aspergillome fut une hémoptysie. L'image radiologique n'était pas typique sur les radiographies standards à cause du remaniement secondaire à la tuberculose ; mais les tomographies mettaient nettement en évidence l'aspergillome.

Le traitement par injections locales d'Amphotéricine B semble avoir été très efficace.

OBSERVATION N° 10

CAL... *François*
Né en 1908, Menuisier.

En 1964, hospitalisé pour altération de l'état général, toux, expectoration mucopurulente et dyspnée d'effort.

Les radiotomographies montrent des nodules disséminés dans les deux champs et une cavité multiloculaire sousclaviculaire droite. Les BK sont négatifs.

Le malade reçoit un traitement antituberculeux pendant trois mois, qui ne donne aucune amélioration.

Le diagnostic est reconsidéré, une biopsie pulmonaire est pratiquée et montre une fibrose avec granulomes à corps étrangers.

On conclue donc une pneumopathie de surcharge vraissemblablement professionnelle (poussière de bois) très étendue, à forme de miliaire excavée d'évolution chronique.

Le malade reçoit un traitement symptomatique : Hexacyline, antitussifs, anabolisants.

Le malade sera suivi par des bilans successifs en 65, 66, 68 où on note une extension des lésions, puis en 69 apparaissent de nouvelles cavités à droite, dans la région axillaire basse, et à gauche dans la région interhiloaxillaire, ces cavités présentent des niveaux liquides. Le malade reçoit toujours un traitement anabolisant avec antibiotiques à large spectre et sédatif.

En janvier 70, le malade est hospitalisé à la suite d'une hémoptysie pour nouveau bilan.

A l'entrée, il présente un amaigrissement de cinq kilos et une toux quinteuse avec expectoration mucopurulente ; les hémoptysies ont cessé.

La radiographie montre une opacité en grelot au niveau de la cavité du sommet droit, et dans les deux champs des opacités trabéculonodulaires enserrant de multiples images claires. L'hémoptysie associée à cette image radiologique fait suspecter une greffe aspergillaire.

La recherche de précipitines sériques pratiquée début mars, montre deux arcs de précipitation.

L'intervention chirurgicale n'étant pas envisageable, le malade reçoit 14 injections locales d'Amphotéricine B. Malgré le traitement, l'image opaque persiste et l'immunoélectrophorèse pratiquée en juillet montre 4 arcs de précipitation.

En septembre 70, le malade est à nouveau hospitalisé. Il présente une expectoration mucopurulente et hémoptoïque.

L'immunoélectrophorèse montre toujours 4 arcs de précipitation.

L'image radiologique est sans changement.

La dernière immunoélectrophorèse pratiquée en octobre 71, montrait 3 arcs de précipitation.

Conclusion :

Aspergillome secondaire greffé sur une cavité non tuberculeuse chez un malade qui reçoit de fréquents traitements antibiotiques. Le premier signe de l'aspergillome a été une hémoptysie.

Le traitement par injections locales d'Amphotéricine B a échoué.

OBSERVATION N° 13

CAZ... Guy
Né en 1957.

En mars 1966, "congestion pulmonaire" guérie en huit jours par les antibiotiques standards.

En mai 1967, hyperthermie, toux grasse. Le médecin diagnostique une bronchite et entreprend un traitement par Ampicilline. N'obtenant pas d'amélioration, début juillet, il fait pratiquer une radiographie qui montre : à droite un foyer d'opacité infiltratif occupant la plage phrénoclaviculaire, à gauche géode occupant le tiers supérieur du champ.

En juillet 67, le malade est donc hospitalisé. Il a maigri de six kilos, la numération sanguine montre une polynucléose et une éosinophilie : 13.200 blancs
- N 68 %
- E 22 %.

Les BK sont négatifs et l'intradermoréaction à la tuberculine l'est également. Il reçoit un traitement antituberculeux par Streptomycine, Rimifon, P.A.S. Mais ce traitement n'entrainant aucune amélioration clinique et radiologique, il est arrêté le 15 septembre. On entreprend alors un traitement antistaphylococcique.

Début octobre, on trouve dans l'expectroration de l'Aspergillus fumigatus. En outre, l'image radiologique s'est modifiée et, en l'espace d'un mois, s'est constitué dans la cavité du sommet gauche l'image en grelot caractéristique de l'aspergillome. La recherche des précipitines sériques pratiquée à Lille, est positive (11 arcs). Le 10 octobre, un traitement par l'Amphotéricine B est entrepris, par voie veineuse.

Une nouvelle recherche de précipitines pratiquée à Lille, après un mois de traitement, montre 17 arcs de précipitation.

L'image radiologique ne s'est pas modifiée.

Le traitement par l'Amphotéricine B étant inéfficace, l'intervention chirurgicale est décidée.

Une lobectomie est pratiquée début mars. Les suites opératoires ont été bonnes, et le malade a été surveillé régulièrement.

Les recherches de précipitines pratiquées à Toulouse, ont montré une diminution rapide des anticorps sériques.

avril 68 : 8 arcs

mai 68 : 3 arcs

juin 68 : 2 arcs à la limite de l'interprétation.

Conclusion :

Aspergillome développé rapidement dans une cavité vraissemblablement secondaire à une infection staphylococcique. Le malade ayant reçu des antibiotiques pendant les six mois qui ont précédé la formation de l'aspergillome.

L'image radiologique était typique, mais il n'y a jamais eu d'hémoptysie.

L'intervention chirurgicale a permis une guérison rapide.

N°	NOMS	DATE	NOMBRE D'ARCS
I	AL... Bernard	9.5.68 15.6.68 12.7.68 24.9.68 7.1.69 3.2.69 1.4.69 21.5.71	10 10 8 3 3 3 2 2
2	AN... Isidore	12.8.70 14.9.70 12.3.71	10 12 5
3	AU... Jean	16.6.71	3
4	BEN... Georges	16.11.70	7
5	BER... Louis	27.2.69	4
6.	BI... Elise	11.6.69 13.9.69	7 6
7.	BO... Albert	2.4.69	5
8.	CAF... Robert	8.9.68	2
9.	CAL... Auguste	28.7.70	4

N°	NOMS	DATE	NOMBRE D'ARCS
10	CAL... François	23.3.70 28.7.70 21.9.70 10.6.71	2 4 4 3
11	CAR... Jean	30.6.69	3
12	CAY... Albert	3.10.68	10
13	CAZ... Guy	9.4.68 8.5.68 14.6.68	8 3 2
14	DA... Manuel	7.1.69 5.3.69	6 6
15	DOR... Roger	4.5.71	4
16	DOU... Jean	10.2.71	5
17	DU... Anne	22.7.71	2
18	FE... François	20.6.69	1
19	GI... Horace	24.10.68	3
20	GU... Aline	10.2.71	4

N°	NOMS	DATE	NOMBRE D'ARCS
21	HE... Annie	10.6.71 30.6.71	4 4
22	LAK... Fatima	25.8.69	1
23	LAT... Roger	4.5.71	4
24	LEC... Michel	1.7.69	3
25	LES... Marguerite	5.4.71	4
26	MAI...Elisabeth	11.2.71	1
27	MAR... Auguste	7.6.69	7
28	MAR... Firmin	10.8.70	1
29	MAS... Adrien	10.9.69	4
30	ME..Rose-Marie	2.2.70 20.2.70	6 6
31	MO... Marie	24.3.69	5
32	MOU... Marie	16.11.70	5

N°	NOMS	DATE	NOMBRE D'ARCS
33	PA... Jean	16.6.71	2
34	PO... Emile	16.11.70	4
35	PUG... Georges	7.9.68 28.7.70	7 4
36	PUJ... Jean-Marie	19.6.70	5
37	RO... Pierre	22.12.70 20.1.71 4.5.71	8 7 4
38	SA... Henri	16.6.71	5
39	TO... Antonin	10.6.71	6
40	VA... Gabriel	21.6.69	5
41	VAY... Dolorès	22.7.71	1

Immunoélectrophorèse réalisée avec de l'Antigène métabolique (photographie originale).

DISCUSSION

- Du point de vue biologique

l'Immunoélectrophorèse a permis de mettre en évidence, dans 62 sérums provenant de 41 malades, des réactions positives présentant de 1 à 12 arcs de précipitation.

Comme BIGUET et coll. l'ont montré, les fractions antigéniques C, J, M, F sont présentes dans la plupart des sérums présentant plus de 4 arcs de précipitation. Ces fractions sont spécifiques de l'Aspergillus fumigatus et leur présence permet d'affirmer que l'organisme a été ou est en contact avec l'Aspergillus fumigatus. Les examens sérologiques sont très utiles pour confirmer un diagnostic, il convient toutefois d'être très prudent dans l'interprétation des résultats.

Certes, la présence de plus de 4 arcs de précipitation chez un malade qui présente des signes cliniques ou radiologiques évocateurs, permet d'affirmer le diagnostic de façon certaine.

Mais, la découverte de plus de 4 arcs de précipitation n'implique pas toujours la mise en évidence d'un foyer aspergillaire. Ainsi dans l'observation n°14 chez un malade connu de longue date pour bronchectasie, une recherche de précipitines pratiquée à Lille en 68 avait montré 7 arcs, deux autres pratiquées à Toulouse en 69 ont montré 6 arcs. Le malade a été revu en 70 et il n'a jamais été mis en évidence de foyer aspergillaire malgré des examens approfondis. Il s'agissait certainement d'une surinfection aspergillaire sur bronchectasie sans conséquence clinique et radiologique.

Par contre, dans l'observation n°10, la première immunoélectrophorèse n'avait donné que deux arcs de précipitation alors qu'il s'agissait d'un aspergillome typique, les immunoélectrophorèses ultérieures ayant donné 4 arcs de précipitation.

Il faut donc avant d'affirmer un diagnostic, confronter les résultats biologiques aux résultats cliniques et radiologiques.

Un seul examen est souvent insuffisant, il peut s'agir d'un aspergillome en évolution ; lorsqu'il y a un doute il est très utile de pratiquer un autre examen distant de quelques mois qui peut révéler une augmentation du taux des anticorps.

- *Du point de vue étiologique*
la répartition par sexe se fait comme suit :

hommes	30	soit environ	75 %
femmes	11	" "	25 %

L'usage des antibiotiques de façon prolongée est un facteur essentiel et est toujours retrouvé dans les antécédants de ces malades. Les aspergillomes que nous avons observés étaient tous secondaires. Ils se sont greffés soit sur une cavité tuberculeuse (obs. N°1, 2, 5) staphylococcique (obs. n°13) ou secondaire à une sclérose (obs. n°10).

- *Du point de vue clinique*
les hémoptysies étaient présentes dans trois cas sur cinq dont une a été gravissime.

- *Du point de vue radiologique*
il s'agissait d'images typiques localisées au niveau des sommets. Dans l'observation n°1, l'évolution a pu être suivie, l'aspergillome s'est constitué en 1 mois. Le premier signe radiologique était un épaississement irrégulier du bas-fond cavitaire.

L'image radiologique jointe ou non à des signes cliniques est le plus souvent à l'ori-

gine du diagnostic qui sera confirmé par la sérologie.

- *Du point de vue thérapeutique*
l'intervention chirurgicale est d'une efficacité certaine, malheureusement, il s'agit le plus souvent de malades porteurs de lésions très étendues qui ne permettent pas l'intervention.

La Fungizone en injections locales a été inefficace dans l'observation n°10. Elle a entrainé une diminution du nombre d'arcs sans amélioration radiologique dans l'observation n°2.

Une seule guérison a été obtenue dans l'observation n°5.

Ce traitement est parfois très efficace, mais dans un nombre restreint de cas.

CONCLUSION

L'Aspergillose pulmonaire est en nette progression depuis quelques années. Le facteur étiologique principal est l'utilisation prolongée des antibiotiques surtout antituberculeux.

La forme la plus fréquente est l'aspergillome secondaire greffé sur une cavité détergée, tuberculeuse le plus souvent.

Du point de vue diagnostic :

- Les signes cliniques et radiologiques de l'aspergillome sont bien connus. Il existe toutefois des formes rares qu'il ne faut pas méconnaître, soit pour leur gravité dans les cas d'aspergillose diffuse soit pour l'efficacité d'un traitement adapté dans les aspergilloses bronchiques allergiques.

- Les méthodes sérologiques sont d'un grand intérêt car elles permettent soit de confirmer avec certitude le diagnostic d'aspergillome soit de découvrir une étiologie dans les formes rares. Nous disposons de quatre techniques sérologiques :

l'Immunoélectrophorèse, très intéressante pour la recherche par ses propriétés analytiques, mais ne permettant pas de donner une appréciation quantitative suffisante pour suivre l'évolution. C'est la technique qui est actuellement utilisée à Toulouse.

la double diffusion en milieu gélifié, technique très simple mais de sensibilité douteuse.

la fixation du complément, technique relativement simple permettant le dosage des anticorps.

l'Immunofluorescence a les qualités de la précédente mais est techniquement plus complexe.

Du point de vue thérapeutique :

Pour les formes allergiques, la cortisone et la désensibilisation donnent de bons résultats.

Pour l'aspergillome, l'hémocaprol est très utile en cas d'hémorragie

l'amphotéricine B est le seul traitement médical pour les malades ne relevant pas de la chirurgie. La voie locale semble plus intéressante que la voie générale tant pour la tolérance que pour l'efficacité. Les résultats sont souvent décevants.

la chirurgie est le seul traitement radical.

VU : Le Président de Thèse

Professeur A. DELAUDE

Hôpital Purpan

Toulouse

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse, le 18 février 1972

Le Président du Conseil

de l'Université Paul - Sabatier

L. LARENG

- B I B L I O G R A P H I E -

1 - BARIETY, POULET, MONOD
Manifestations bronchiques et pulmonaires de l'Aspergillose autres que l'Aspergillome bronchectasiant.
J.F. Med. et Chir. thor. 1961,15,543 - 555.

2 - BARIETY, MONOD, POULET, DE BRUX
Aspergillose aigue purement pulmonaire à forme de cancer bronchique.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris - Mai 1957,73, 397 - 411.

3 - BENSIMHON
Sur l'état actuel des aspergilloses pleuropulmonaires.
Thèse Médecine - Paris 1971.

4 - BIDET, PESLE, WEILL
Diagnostic sérologique des aspergilloses. Titrages des anticorps aspergillaires.
Ann. Bio. Clin. 1964, 107, 72 - 97.

5 - BIGUET, FRUIT, VERNES, CAPRON
Réaction de fixation du complément et immunoélectrophorèse appliquées au diagnostic de l'aspergillose pulmonaire.
Rev. Immunothérap. Antimicrob. 1969, 22 - 66.

6 - BIGUET, HAVEZ, TRAN VAN KY
Les possibilités d'application aux champignons pathogènes de la méthode d'Ouchterlony et de l'immunoélectrophorèse.
C.R. Acad. Sc. 24 août 1959, 249, 895 - 897.

7 - BIGUET, TRAN VAN KY, ANDRIEU, FRUIT
Analyse immunoélectrophorétique d'extraits cellulaires et de milieux de culture d'Aspergillus fumigatus par des immuns sérums expérimentaux et des sérums de malades

atteints d'apergillome broncho-pulmonaire.
Ann. Inst. Pasteur Paris 1964, 107, 72 - 96.

8 - BIGUET, TRAN VAN KY, ANDRIEU, FRUIT
Analyse immunoélectrophorétique des antigènes fongiques et systématique des champignons. Répercussion pratique sur le diagnostic des mycoses.
Mycopatho. et Myco. 1965, 26, 241 - 256.

9 - BIGUET, TRAN VAN KY, FRUIT, ANDRIEU
Identification d'une activité chymotrypsique au niveau des fractions remarquables de l'extrait antigénique d'Aspergillus fumigatus. Répercussion sur le diagnostic immunologique de l'aspergillose.
Rev. Immuno. 1967, 31, 317.

10 - BLANCO
Les Mycosis bronquiales en les asmaticos.
Rec. Ass. Med. Arg. 1939, 53, 1105.

11 - BROUET, LIOT, DEMANGES, NEVOT
Traitement local de l'aspergillose par injections transpariétales d'Amphotéricine B.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1964, 18, 789.

12 - CASTEX
Etat actuel de la question de l'asthme en Argentine.
2e Congrés international de l'asthme, juin 1950, 386 - 400.

13 - COUDERT
Aspects cliniques et thérapeutiques des aspergilloses pulmonaires.
Rev. Lyon Med. mars 1957, 222 - 228.

14 - COUDERT, PERRINFAYOLE
A propos de 25 observations d'aspergillose pulmo-

naires à Lyon.
J. Med. Lyon 1961, 42, 237 - 254.

15 - *DEVE*
Une nouvelle forme anatomoclinique de mycose pulmonaire primitive : le Mégamycétome intrabronchique.
Arch. Med. Chir. App. Resp. 1938, 13, 5, 337.

16 - *DIEULAFOY, CHANTEMESSE, WIDAL*
Communication au congrés de Berlin.
Gazette des Hop. août 1890, 821.

17 - *DROUHET, CAMEY, SEGRETAIN*
Rapport présenté au colloque du dixième congrès international de Microbiologie, México 1970.

18 - *DROUHET, SEGRETAIN, MARIAT*
Diagnostic de laboratoire des mycoses. Amélioration récentes des méthodes de diagnostic immunologique.
Rev. du Prat. 1968, 19, 2863 - 2890.

19 - *DROUHET, SEGRETAIN, PESLE, BIDET*
Valeur de la recherche des précipitines sériques en milieu gélifié pour le diagnostic de l'aspergillose.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1963, 17, 655.

20 - *ECHAPASSE, BOLLINELLI, DELAUDE, MOREAU, PARAIRE, DUFRANC, FOURCASSIE*
Trois nouvelles observations d'aspergillose bronchopulmonaire secondaire à forme pseudotumorale.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1961, 15,209 - 217.

21 - *EVEN, LECHEVALLIER, SORS*
L'aspergillome bronchectasiant.
Soc. Med. Hop. Paris, 15 février 1952, 251.

22 - *FERNANDEZ*
L'Amphotéricine B dans le traitement de l'aspergillome pulmonaire.
Thèse Médecine Paris, 1961.

23 - FOURCHON, LANCESTRE
Aspergillome pleural
J.F. Med. et Chir. Thor. 1964, 18, 6, 679 - 688.

24 - FREOUR, LAUMONIER, CARRE, POTAUX, MORVAN
Sur un volumineux aspergillome intra-pleural.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1963, 17, 419 - 425.

25 - GENTILINI, GAXOTTE
Encyclopédie Médicochirurgicale 8122 A 10.

26 - GERNEZ - RIEUX, BIGUET, VOISIN, CAPRON, BALGAIRIES, TRAN VAN KY
Diagnostic sérologique des aspergillomes broncho-pulmonaires par l'immunoélectrophorèse.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1963, 17, 663 - 676.

27 - GERNEZ - RIEUX, BIGUET, VOISIN, CAPRON, TRAN VAN KY
Diagnostic immunologique des aspergilloses bronchopulmonaires.
Presse Med. 1963, 71, 31, 1541.

28 - GRABAR, WILLIAMS
Method permetting the simultaneous study of electrophoretic and immunochimical properties of proteins.
Biochim. Biophys. ACTA 1953, 10, 193 - 194.

29 - HENDERSON
Allergic aspergillosis review of three cases.
Thorax 1968, 23, 501 - 512.

30 - HERTZOG, TOTY, PERSONNE, BUTEZ, SANCHEZ
Du polymorphisme des aspergillomes bronchopulmonaires.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1961, 15, 557 - 657.

31 - HINSON, MOON, PLUMMER
Bronchopulmonary aspergillosis.
Thorax 1952, 7, 317.

32 - HUNT, BRODERS, STINSON, CARABASI
Primary pulmonary aspergillosis with invasion of the mediastinal contents and lymph nodes.
Amer. rev. resp. Dis. 1960, 83, 6, 886 - 890.

33 - IKEMOTO
Traitement de l'aspergillose pulmonaire par l'Amphotéricine B.
Arch. Med. Int. 1965, 115, 598 - 601.

34 - KINDBERG, PARRAT, NETTER
Aspergillose pulmonaire primitive pseudocancéreuse.
Presse Med. Nov. 1936, 92, 1834 - 1837.

35 - LAHOURCADE
Conceptions nouvelles de l'aspergillose humaine.
1° Les aspergilloses superficielles en nappe : Aspergillose mucomembraneuse
2° Les aspergilloses superficielles en masse : Aspergillome.
Rev. Path. et Biol. 1962, 10, 1661 - 1680.

36 - LEBRIGAND, PESLE, SAADE
Problèmes chirurgicaux de l'aspergillome bronchopulmonaire.
Presse Med. 1961, 50, 2261 - 2263.

37 - LEGRAND, RUFFINO
Formes rares de l'aspergillose pulmonaire et diagnostic des affections aspergillaires.
Med. Int. Mars 1968, 3, 219 - 225.

38 - LE TACON, TRIBOULET
Aspergillome pleural.
Bull. Soc. Med. Hauteville 1963, 53 - 55.

39 - LE TALLEC, DELAUDE, VADHAT, MOREAU
Aspergillome sur poumon radiothérapique.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1966, 20, 5, 557, 565.

40 - LONGBOTTOM, PEPPYS
Pulmonary aspergillosis. Diagnostic and immunological signifiance of antigens and C substance in Aspergillus fumigatus.
J. Path. Bact. 1964, 88, 141 - 151.

41 - MACAIGNE, NICAUD
Aspergillose primitive du poumon avec artérite oblitérante.
Presse Med. 1926, 26, 403.

42 - MACAIGNE, NICAUD
Recherche sur les réactions antigéniques de l'aspergillose.
C.R. Soc. de Biol. 1927, 96, 446.

43 - MAGNIN, LE TACON
Problèmes posés par les aspergillomes infestant les tuberculoses pleuropulmonaires destructives ou mutilantes.
Bull. Soc. Med. Hauteville 1963, 57.

44 - MEYER, RAPAUD
Atelectasie pulmonaire par aspergillose bronchique obstructive.
J.F. Med. et Chir. Thor. 16, 757, 1962.

45 - MONOD
A propos des aspergillomes.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1961, 15, 528 - 532.

46 - MONOD, DIEUDONNE, TARDIEU
Les aspergilloses pulmonaires post-opératoires.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1964, 5, 578.

47 - MONOD, PESLE, MEYER
Aspergillome bronchectasiant.
Presse Med. 1957, 33, 61, 3588.

48 - MONOD, PESLE, SEGRETAIN
Aspergillome bronchectasiant.
Presse Med. 1951, 59, 74, 1551 - 1559.

49 - NEIMAN, MANCIAUX, VERT, PERCEBOIS, DURUP DE BALEINE ROCHMUNT
Aspergillose nodulaire du poumon chez une fillette de deux ans.
Arch. Fr. de Pédiatrie 1955, 22, 7, 823 - 828.

50 - NORTH
De l'intérêt de la recherche des précipitines anti-Aspergillus fumigatus dans les sérums des malades suspects d'aspergillose.
Thèse Pharmacie, Strasbourg 1968 - 853.

51 - OUCHTERLONY
Antigen-antibody reactions in gel.
Ark. Keni. 1948, 26, I.

52 - PASTEUR VALERY RADOT, GIROUD
Sporomycose des pelleteurs de grains.
Soc. Med. Hop. Paris 1928, 52, 1632 - 1645.

53 - PEPPYS
Possible role of precipitins against Aspergillus fumigatus.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1964, 90, 3, 465 - 467.

54 - PEPPYS, LONGBOTTOM, JANKINS
Les pneumoconioses par poussières végétales. Etude comparative du poumon fermier et de l'aspergillose pulmonaire.
Lille Med. 1964, 9, 93, 101.

55 - PEPPYS, RIDDEL, CITRON, CLAYTON, SHORT
Clinical and immunologic signifiance of Aspergillus fumigatus in the sputum.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1959, 80, 167.

56 - PESLE
Evolution de l'aspergillome bronchectasiant à propos de quatre cas.
Presse Med. 1956, 63, 1563 - 1566.

57 - PESLE, HUMMEL, TRIBOULET
Aspergilloses pleurales.
Rev. Tub. Pneum. 1967, 31, 7, 1979 - 1082.

58 - PESLE, TRIBOULET
Grain aspergillaire bronchique.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1965, 23, 104.

59 - PESLE, TRIBOULET
Traitement des hémorragies dans l'aspergillose pulmonaire.
Presse Med. 1964, 72, 18, 1059.

60 - RATON
Ulcération bronchique par aspergillome.
Les bronches 1964, 14, 387.

61 - RENON
Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudotuberculose aspergillaire.
Thèse médecine Paris 1893.

62 - ROEGEL, LAMBERT, BOHNER, HEROLD, WEITZEMBLUM, OUDET
Evolution simultanée de tuberculose et d'aspergillomes pleuropulmonaires.
Rev. Tub. pneum. 1967, 31, 8, 1121 - 1138.

63 - SEELIGER
Zeitschr f. Hygiéne 1955, 141, 110.

64 - SEGRETAIN
Aspergillose mycologie et diagnostic de laboratoire.
Rev. Pat. Gen. Paris 1956, 56, 1666 - 1670.

65 - TARDIEU, DIEUDONNE, MONOD, ATCHOARENA
Aspergillomes pleuraux
J.F. Med. et Chir. Thor. 1964, 18, 591 - 596.

66 - THOMAS
Immunofluorescence dans le diagnostic direct et indirect des parasitoses.
Thèse Médecine Lyon 1963.

67 - THOM, RAPER
A manual of aspergilli
Waverly press 1945.

68 - TURIAF, BATTESTI, NIMOR
Manifestations bronchopulmonaire de l'aspergillose chez l'asthmatique.
Le poumon et le coeur XXVI, 5, 1970.

69 - TRAN VAN KY, BIGUET, FRUIT
Localisation et fréquence des arcs des immunoélectrophoregrammes produits par le sérum des malades atteints de mycétomes aspergillaires appliqué contre l'antigéne aspergillus fumigatus.
Rev. d'Immunologie. 1966, 30, 1 - 2, 13 - 20.

70 - TRAN VAN KY, BIGUET, VAUCELLE
Etude d'une fraction antigénique d'Aspergillus fumigatus support d'une activité catalasique. Conséquence sur le diagnostic immunologique de l'aspergillose.
Rev. Immunologie Paris, 1968, 32 - 37.

71 - VOISIN
Aspergillose latente et tuberculose pulmonaire chronique.
J.F. Med. et Chir. Thor. 1963, 17, 680 - 682.

72 - VOISIN, WATTEL, SERGEANT, WALLAERT, SALOMON
Les localisations pleurales de l'aspergillose. Aspect étiologique, anatomoradiologique et thérapeutique à propos de 19 observations.
Lille Med. 1970, 15, 9, 1268 - 1273.

73 - WALTER, JONES
Sérologic tests in diagnosis of aspergillosis.
Dis. Chest, 1968, 53, 725.

74 - WEILL
Contribution au diagnostic sérologique des aspergilloses.
Thèse Médecine Paris, 1964, 357.

75 - WEILL, PESLE, MEHL
Diagnostic des affections à Aspergillus par déviation du complément.
Ann. Biol. Clin. 1969, 27, 87.